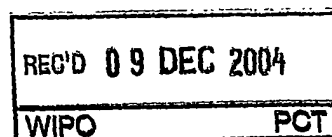


# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本



申 请 日: 2003.10.22

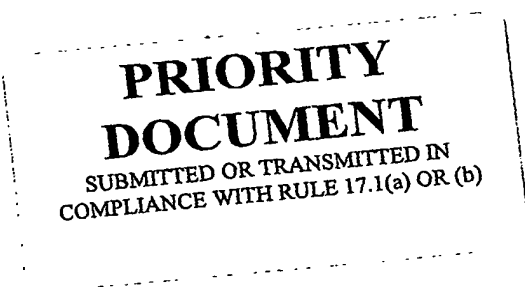
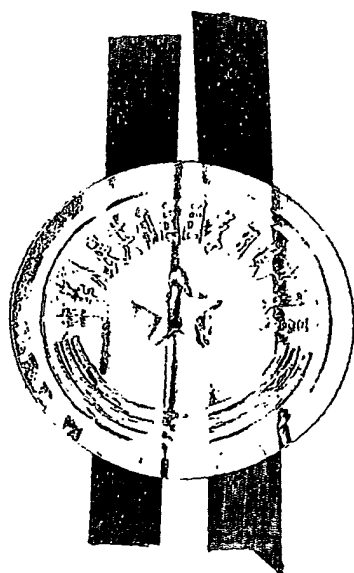
申 请 号: 2003101107845

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 炭球菌素及其制备方法和应用

申 请 人: 中国科学院昆明植物研究所 中国科学院昆明动物研究所

发明人或设计人: 刘吉开、郑永唐、秦向东、杨柳萌、董泽军、王睿睿、谭建文

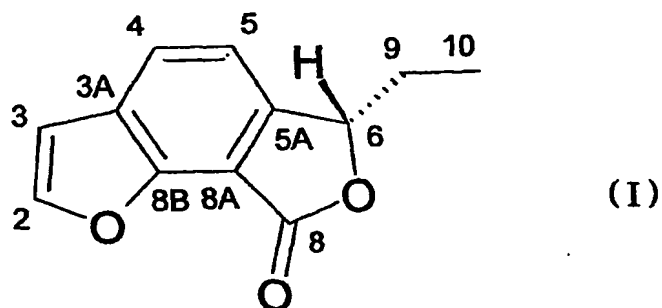


中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 景 川

2004 年 11 月 8 日

1. 下述结构式 (I) 化合物:



2. 一种用于治疗 and 预防艾滋病的药物组合物, 其中含有治疗有效量的权利要求 1 化合物和药学上可接受的载体。

3. 一种权利要求 1 化合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:

(1) 取高等真菌炭球菌 (*Daldinia concentrica*) 子实体, 用有机溶剂提取;

(2) 所得提取物反复用硅胶柱层析分离, 得炭球菌素 (Concentricolide)。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其中步骤 (1) 所述的有机溶剂选自乙醇、甲醇、氯仿中的一种, 或它们的混合物。

5. 权利要求 1 所述的化合物在制备治疗和预防艾滋病的药物中的应用。

6. 权利要求 2 所述的药物组合物在制备治疗和预防艾滋病的药物中的应用。

## 炭球菌素及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明涉及一种治疗艾滋病的药物，更具体地说，本发明涉及一种新颖的炭球菌素 (Concentricolide)，其制备方法，以及所述药物在治疗和预防艾滋病中的应用。

### 背景技术

病毒性传染病是严重影响人类生命健康的一类疾病。获得性免疫缺陷综合症，又称艾滋病 (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)，是由人免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染引起的，以全身免疫系统严重损害为特征的传染病。AIDS 的主要临床特征是发生机会性感染和肿瘤。我国 AIDS 呈加速流行的趋势，截止 2002 年 12 月，全国累计共报告 HIV 感染者 40560 例。2003 年 1-6 月 HIV 感染者较去年增长 22%。据卫生部最近公布的数据，全国患有 AIDS 的病人人数在一年中增加了 140%。目前中国大陆的 HIV 感染携带者有 84 万人，其中 8 万人为 AIDS 病人。我国大陆 HIV 感染者累计已超过 100 万，已死亡 AIDS 病人 24 万人。如不能有效遏制，预计到 2010 年，全国 HIV 感染者将突破千万。联合国去年发表题为《HIV/艾滋病--中国的泰坦尼克之灾》的报告指出，中国处于一场大灾难的边缘，这可能导致难以想象的人间苦难、经济损失和社会破坏。AIDS 已经成为中国广泛的社会问题，而不是一个仅仅依靠卫生部门就可以对付的医学问题。

由于疫苗研制无根本性的突破，抗 HIV 药物仍是防治 AIDS 的主要途径之一。高效抗逆转录病毒疗法 (HAART) 延长了 HIV 感染者寿命，目前临床使用的 21 种抗 HIV 药物都是基于病毒本身的蛋白为靶标，包括 HIV

逆转录酶（如 AZT, DDC, DDI, D4T, 3TC, 等）和蛋白水解酶抑制剂（如 Sequanavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir）等。这些药物均存在治疗价格昂贵、毒副作用大、服药繁琐、不能清除体内病毒和耐药病毒株的产生等缺陷。严峻的现实，迫切需要不断地创制出新的高效低毒价廉的抗 HIV 药物和寻找抗 HIV 作用的新靶标。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种新的具有药用价值的炭球菌素。

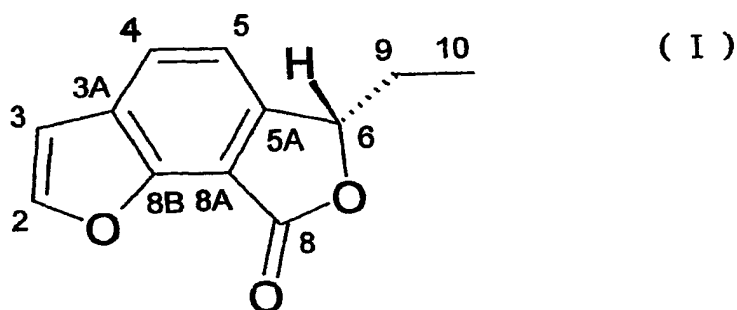
本发明的另一目的是提供所述的炭球菌素的制备方法。

同时，本发明还提供以所述的炭球菌素为活性成分的药物组合物。

本发明的进一步的目的是提供炭球菌素及其所述的药物组合物在制备治疗和预防艾滋病的药物中的应用。

本发明的目的通过下述技术方案予以实现。

本发明的炭球菌素（Concentricolide）用下述结构式（I）表示：



其中，2, 3, 3A, 4, 5, 5A, 6, 8, 8A, 8B, 9, 10 为碳原子序数编号。

本发明提供了一种所述的炭球菌素的制备方法，该方法包括下述顺序的步骤：

(1) 以高等真菌炭球菌（*Daldinia concentrica*）子实体为原料，用有机溶剂提取；

(2) 所得的提取物反复用硅胶柱层析分离，即得到所需产物。

7

其中步骤(1)所述的有机溶剂选自乙醇、甲醇、氯仿中的一种,或它们的混合物。

同时,本发明还提供了以所述的炭球菌素为活性成分的药物组合物,其含有式(I)化合物及可药用载体和/或赋形剂。

所述的药用载体或赋形剂是一种或多种选自固体、半固体和液体稀释剂、填料以及药物制品辅料。将所述的药物组合物以单位体重服用量的形式使用。本发明的药物可经口服和注射(静注、肌注)两种形式给药。

口服可用其固体或液体制剂,如粉剂、片剂、糖衣剂、胶囊、溶液、糖浆、滴丸剂等。

注射可用其固体或液体制剂,如粉针剂、溶液形注射剂等。

本发明化合物用在药物上时,可以直接使用,或者以药物组合物的形式使用。该药物组合物含有0.1%~99%,优选为0.5%~90%的本发明化合物,其余为药物学上可接受的,对人和动物无毒和惰性的可药用载体和/或赋形剂。

为了更好地理解本发明的实质,下面将用本发明的式(I)化合物与药物载体或赋形剂组成的药物的生物活性结果来说明它在医药领域中的应用。

#### A. 材料和方法

##### 1. 试剂和溶液

###### (1) 试剂

MTT (3, (4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) 购自 Amresco 公司; SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) 为 Serva 产品; AZT 为 Sigma 产品; DMF (N, N'-Dimethyl formamine), 分析纯, 购自上海化学试剂公司。

###### (2) 培养基

RPMI-1640 完全培养基, 含有 10% 新生小牛血清 (Gibco), 2m M L-谷氨酰胺, 10 Mm HEPES, 50  $\mu$ M 2-巯基乙醇, 100,000 IU 青霉素, 100  $\mu$ g/ml

硫酸链霉素。

## 2. 化合物

检测化合物为炭球菌素 (Concentricolide); 抗 HIV 阳性药物为逆转录酶抑制剂 AZT 及结合与融合抑制剂 T20。

## 3. 细胞和病毒

C8166 和 HIV-1<sub>IIIIB</sub>/H9 (慢) 均由英国 MRC, AIDS Reagent Project 惠赠。细胞和病毒均按常规方法冻存和复苏。

## 4. 炭球菌素 (Concentricolide) 对 C8166 的细胞毒性检测

C8166 为 HIV-1 的宿主细胞。4 × 10<sup>5</sup>/ml C8166 细胞悬液 100ul 与不同浓度的炭球菌素溶液 100ul 混合, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 3 天, 采用 MTT 法检测细胞毒性。Bio-Tek Elx-800 ELISA Reader 测定 OD<sub>595/630 nm</sub> 值。CC<sub>50</sub> 值 (50% Cytotoxic Concentration) 计算如下: 细胞存活率 (%) = (试验孔 OD 值 - 空白孔 OD 值) / (正常细胞对照孔 OD 值 - 空白孔 OD 值) × 100。

## 5. 炭球菌素 (Concentricolide) 对正常细胞与 HIV 慢性感染细胞融合 (Fusion) 的阻断试验

HIV 感染细胞与正常 T 细胞共培养时, 感染细胞膜表面的 HIV gp120 糖蛋白与正常细胞膜表面的 CD4 分子结合, 致使细胞融合, 形成合胞体细胞。作用于该位点的化合物就可抑制合胞体的形成。因此, 该方法用于观察化合物是否作用于病毒与宿主细胞结合和融合这一靶点。在 96 孔细胞培养板上, 将炭球菌素 5 倍稀释, 每个梯度 3 个重复孔, 每孔 100 μl。同时设置不含化合物的阴性对照孔及 T-20 阳性药物对照孔。每孔滴加 6 × 10<sup>5</sup>/ml 对数生长期的 C8166 细胞 50 μl 和 2 × 10<sup>5</sup>/ml 的 HIV-1 慢性感染的 H9 细胞 50 μl。37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 24 小时, 在显微镜下观察细胞融合形成合胞体的情况来推断炭球菌素是否阻断病毒与细胞的结合过程。

## 6. 炭球菌素 (Concentricolide) 化合物对 HIV-1 感染 C8166 细胞致细胞病变 (CPE) 的抑制试验

100  $\mu$ l 含有相应浓度炭球菌素的培养液, 加入 C8166 细胞 100  $\mu$ l ( $3 \times 10^4$  个) 及 HIV-1 稀释上清, M.O.I. 为 0.06。同时设置不含化合物的 HIV-1 感染细胞对照及正常细胞阴性对照、AZT 阳性药物对照。37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养 3 天, 倒置显微镜下 (100 $\times$ ) 计数合胞体的形成。EC<sub>50</sub> (50 % Effective Concentration) 为抑制合胞体形成 50 % 时的化合物浓度。致细胞病变 (CPE) 抑制率 (%) =  $(1 - \text{试验孔合胞体数} / \text{对照孔的合胞体数}) \times 100$ 。

#### B. 试验结果

1. 炭球菌素对 C8166 细胞毒性: CC<sub>50</sub> 为 76.66  $\mu$ g/ml; 阳性对照药 AZT 对 C8166 细胞毒性: CC<sub>50</sub> 为 258.88  $\mu$ g/ml。

2. 炭球菌素及阳性对照药物 T-20 对正常细胞与 HIV 慢性感染细胞融合的阻断作用: 炭球菌素对 HIV-1 与细胞结合和融合的阻断实验其 EC<sub>50</sub> 为 0.83  $\mu$ g/ml; 阳性对照药物 T-20 对 HIV-1 感染细胞融合的阻断实验其 EC<sub>50</sub> 为 6.02 ng/ml。

3. 炭球菌素对 HIV-1 感染 C8166 致细胞病变 (CPE) 的抑制作用: 炭球菌素对 HIV-1 致细胞病变的抑制作用其 EC<sub>50</sub> 为 0.31  $\mu$ g/ml。AZT 对 HIV-1 致细胞病变的抑制作用其 EC<sub>50</sub> 为 0.092  $\mu$ g/ml。

4. 试验结果汇总如表 1 所示。

表 1 试验结果汇总表

化合物	细胞毒性 (CC <sub>50</sub> $\mu$ g/ml)	对 CPE 的抑制 作用 (EC <sub>50</sub> , $\mu$ g/ml)	融合阻断作用 (EC <sub>50</sub> , $\mu$ g/ml)	选 择 指 数 (TI)
炭球菌素	86.24	0.44	-	196.0
	76.66	0.31	-	247.3
	-	-	0.83	-
AZT	258.9	0.09	-	2876.7
T-20	-	-	0.006	-

与现有技术相比, 本发明具有下述突出优点:

1. 迄今为止，现有技术中尚无含有式 (I) 化合物炭球菌素 (Concentricolide) 作为有效成分在治疗艾滋病方面的报道，也没有该化合物具有抗 HIV-1 活性的报道。从传统中药、植物和真菌资源中寻找新的抗 HIV 药物或先导化合物的研究，是国内外新药研制中非常活跃的领域。本发明对所述的炭球菌素及其药物组合物作为制备治疗和预防艾滋病的药物进行了深入的研究，取得了令人鼓舞的试验结果。

2. 试验结果表明，本发明的炭球菌素细胞毒性低，具有显著的体外抗 HIV-1 活性 (选择指数 S. I. = 222, 平均值)。作用靶点可能是作用于 HIV-1 结合和进入细胞，作为作用于病毒与细胞结合和融合靶点的小分子化合物具有十分重要的意义，预示着很好的药用前景。

3. 本发明的物质原料来源丰富、价廉，制备工艺简单，并可制成口服剂型或注射剂型，为人类最终攻克艾滋病提供了一种新的实用药物。

#### 附图说明

图 1 为炭球菌素对 C8166 细胞毒性 ( $CC_{50}$  为  $76.66 \mu\text{g/ml}$ );

图 2 为 AZT 对 C8166 细胞毒性 ( $CC_{50}$  为  $258.88 \mu\text{g/ml}$ );

图 3 为炭球菌素对 HIV-1 与细胞结合和融合的阻断实验  
( $EC_{50}$  为  $0.83 \mu\text{g/ml}$ );

图 4 为 T-20 对 HIV-1 感染细胞融合的阻断实验 ( $EC_{50}$  为  $6.02 \text{ ng/ml}$ );

图 5 为炭球菌素对 HIV-1 致细胞病变的抑制作用 ( $EC_{50}$  为  $0.31 \mu\text{g/ml}$ );

图 6 为 AZT 对 HIV-1 致细胞病变的抑制作用 ( $EC_{50}$  为  $0.092 \mu\text{g/ml}$ );

图 7 为本发明化合物的 X 晶体衍射图。

#### 具体实施方式

通过下面给出的具体实施例可以进一步清楚地了解本发明。但它们不是对本发明的限定。



# 实施例 1

750g 高等真菌炭球菌 (*Daldinia concentrica*), 粉碎, 氯仿和甲醇(1:1, vol/vol)和甲醇溶剂室温下各提取三次, 溶剂回收至干, 称重得 60g。进行硅胶柱层析 (200-300 目), 用  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 梯度洗脱 (100:0, 95:5, 90:10, vol/vol), 在  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (95: 5) 洗脱段得一组分。该组分进一步进行硅胶柱层析, 用石油醚-丙酮梯度洗脱 (99:1, 95:5, 90:10, 80:20), 在 99: 1 部位得炭球菌素 (Concentricolide) 纯品 120 mg。

该方法分离出的化合物炭球菌素 (Concentricolide) 其化学名称为: (6S)-6-ethyl-6, 8-dihydrofuro [2,3-e] isobenzofuran-8-one。

分子量为 202, 分子式为  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 。熔点:  $89^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$  (石油醚-丙酮),  $[\alpha]_D^{21.9} = -59.23^\circ$  ( $c=0.48$ , MeOH)。淡黄色结晶。易溶于甲醇、丙酮, 微溶于水。

炭球菌素 (Concentricolide) 的结构是基于它的质谱和核磁共振等波谱数据而确定。

紫外光谱数据: UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 320。

红外光谱数据: IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1757, 1641, 1534, 1437。

质谱数据: EI-MS  $m/z$  (rel. int.): 202  $[\text{M}]^+$ (20), 173 (100), 145 (48);

HR-TOF-MS  $m/z$ : 225.0526 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 225.0527 calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$ 。

有关核磁共振数据见表 2。

表 2. 本发明化合物的核磁共振波谱数据 ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  in ppm, J in

	Hz)			
	$\delta$ (C)(DEPT)	$\delta$ (H)	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY	HMBC (selected)
CH(2)	146.4(CH)	7.74(1H, d, J=2.2)	H-3	H-3
CH(3)	106.6(CH)	6.86(1H, d, J=2.2)	H-2	H-2, 4
C (3A)	128.9(C)			H-2, 5
CH(4)	127.8(CH)	7.86(1H, d, J=8.3)	H-5	H-3
CH(5)	116.0(CH)	7.24(1H, d, J=8.3)	H-4	
C (5A)	147.8(C)			H-4, 9

CH(6)				
C(8A)	110.9(C)			H-5, 6
C(8B)	149.6(C)			H-2, 3, 4
	82.9(CH)	5.52(1H, dd, J=7.1,4.1)	H-9a	H-5, 9, 10
CH <sub>2</sub> (9)	27.8(CH <sub>2</sub> )	1.81(1H, m)	H-6, 9b, 10	H-6, 10
		2.13(1H, m)	H-9a, 10	
CH <sub>3</sub> (10)	8.7(CH <sub>3</sub> )	0.95 (3H, t, J=7.2)	H-9a, 9b	H-6, 9
C(8)	168.9(C)			H-6

炭球菌素 (Concentricolide) 的 X 晶体衍射结构分析:  $C_{12}H_{10}O_3$ ,  $M$  202, triclinic, 空间群为  $P1$ ; 晶胞参数  $a=7.728(1)$ ,  $b=8.289(1)$ ,  $c=9.043(1)$  Å;  $\alpha=106.450(5)^\circ$ ,  $\beta=96.321(6)^\circ$ ,  $\gamma=108.946(6)^\circ$ ; 晶胞体积  $V=512.36(3)$  Å<sup>3</sup>, 晶胞内分子数  $Z=2$ .  $R_f$  和  $R_w$  值分别为 0.073 和 0.066. 用 MAC-DIP-2030K 面探仪收集衍射强度数据, MoK $\alpha$  辐射、石墨单色器。用  $\omega$  扫描方式, 获得独立衍射点 1369 个。在微机上用直接法 (SHELXS86) 解析晶体结构。

表 3 为本发明化合物的原子坐标。

表 3. 本发明化合物的原子坐标

	x	y	z	Biso
O 1'	.2017(7)	.1953(6)	.6436(5)	5.0(3)
C 2'	.2501(11)	.0760(10)	.7110(8)	5.0(4)
C 3'	.1836(12)	-.0941(11)	.6068(9)	6.0(5)
C 3A'	.0865(11)	-.0895(10)	.4659(9)	5.0(4)
C 4'	-.0161(11)	-.2236(10)	.3116(9)	5.3(4)
C 5'	-.0964(11)	-.1711(10)	.2004(9)	5.5(4)
C 5A'	-.0743(10)	.0143(10)	.2372(9)	4.7(3)
C 6'	-.1536(11)	.0998(11)	.1348(9)	5.7(4)
O 7'	-.0819(8)	.2953(7)	.2392(6)	5.7(3)
C 8'	.0175(11)	.3194(11)	.3854(10)	5.8(4)
C 8A'	.0215(10)	.1438(9)	.3804(9)	4.5(3)
C 8B'	.1001(9)	.0883(9)	.4941(8)	4.1(3)
C 9'	-.0866(13)	.0897(14)	-.0190(10)	7.1(5)
C 10'	-.1658(17)	.1847(19)	-.1108(12)	10.8(8)

13

O 11'	.0873(8)	.4617(7)	.4856(7)	5.9(3)
O 1	.3373(8)	.4728(7)	-.0474(6)	5.7(3)
C 2	.2997(14)	.5926(14)	-.1132(11)	8.0(6)
C 3	.3371(12)	.7591(9)	-.0019(9)	5.2(4)
C 3A	.4038(10)	.7436(9)	.1499(8)	4.4(3)
C 4	.4616(12)	.8578(10)	.3045(10)	6.0(4)
C 5	.5149(11)	.7943(10)	.4238(9)	5.5(4)
C 5A	.5028(10)	.6162(11)	.3831(8)	4.8(4)
C 6	.5317(11)	.5076(11)	.4880(9)	5.6(4)
O 7	.5063(8)	.3331(7)	.3779(7)	6.2(3)
C 8	.4556(11)	.3277(10)	.2272(9)	5.3(4)
C 8A	.4503(10)	.5019(10)	.2261(9)	4.8(3)
C 8B	.3994(10)	.5635(9)	.1113(8)	4.5(4)
C 9	.7280(11)	.5906(11)	.6001(10)	5.8(4)
C 10	.7434(15)	.4790(16)	.7081(12)	8.4(7)
O 11	.4270	.1855	.1125	7.2(3)
H 2'	.320	.096	.819	5.2
H 3'	.203	-.218	.633	5.9
H 4'	-.018	-.363	.297	5.8
H 5'	-.161	-.256	.097	5.7
H 6'	-.299	.090	.121	5.8
H 9'A	-.076	-.048	-.081	7.2
H 9'B	.052	.146	.009	7.2
H 10'A	-.079	.188	-.193	9.8
H 10'B	-.188	.318	-.047	9.8
H 10'C	-.290	.112	-.164	9.8
H 2	.244	.574	-.266	7.6
H 3	.323	.888	-.026	5.3
H 4	.465	1.002	.319	6.1
H 5	.556	.876	.535	5.5
H 6	.433	.532	.563	5.5
H 9A	.722	.729	.652	6.1
H 9B	.835	.566	.531	6.1
H 10A	.655	.517	.792	8.9
H 10B	.875	.478	.760	8.9

表 4 为本发明化合物的键长、键角值。

表 4. 本发明化合物的键长、键角值

O(1')-C(2')	1.335(9)	O(1)-C(2)	1.312(11)
O(1')-C(8B')	1.522(9)	O(1)-C(8B)	1.447(9)
C(2')-C(3')	1.510(13)	C(2)-C(3)	1.466(14)
C(2')-H(2')	1.030(7)	C(2)-H(2)	1.034(10)
C(3')-C(3A')	1.416(11)	C(3)-C(3A)	1.453(11)
C(3')-H(3')	1.125(8)	C(3)-H(3)	1.155(8)
C(3A')-C(4')	1.640(12)	C(3A)-C(4)	1.471(12)
C(3A')-C(8B')	1.425(11)	C(3A)-C(8B)	1.433(10)
C(4')-C(5')	1.302(11)	C(4)-C(5)	1.354(12)
C(4')-H(4')	1.124(8)	C(4)-H(4)	1.168(8)
C(5')-C(5A')	1.483(11)	C(5)-C(5A)	1.417(12)
C(5')-H(5')	1.065(8)	C(5)-H(5)	1.059(8)
C(5A')-C(6')	1.407(10)	C(5A)-C(6)	1.482(11)
C(5A')-C(8A')	1.542(11)	C(5A)-C(8A)	1.480(11)
C(6')-O(7')	1.686(11)	C(6)-O(7)	1.504(10)
C(6')-C(9')	1.517(12)	C(6)-C(9)	1.752(13)
C(6')-H(6')	1.120(9)	C(6)-H(6)	1.058(8)
O(7')-C(8')	1.416(10)	O(7)-C(8)	1.364(10)
C(8')-C(8A')	1.444(11)	C(8)-C(8A)	1.447(11)
C(8')-O(11')	1.337(11)	C(8)-O(11)	1.331(8)
C(8A')-C(8B')	1.330(10)	C(8A)-C(8B)	1.305(10)
C(9')-C(10')	1.394(12)	C(9)-C(10)	1.519(14)
C(9')-H(9'A)	1.127(10)	C(9)-H(9A)	1.113(9)
C(9')-H(9'B)	1.143(12)	C(9)-H(9B)	1.078(8)
C(10')-H(10'A)	1.060(12)	C(10)-H(10A)	1.055(11)
C(10')-H(10'B)	1.111(13)	C(10)-H(10B)	1.071(11)
C(10')-H(10'C)	1.115(17)	C(10)-H(10C)	1.130(13)

C(2')-O(1')-C(8B')	100.1(5)	C(2)-O(1)-C(8B)	103.6(7)
O(1')-C(2')-C(3')	109.8(6)	O(1)-C(2)-C(3)	111.0(8)
O(1')-C(2')-H(2')	125.4(7)	O(1)-C(2)-H(2)	125.3(11)
C(3')-C(2')-H(2')	124.8(7)	C(3)-C(2)-H(2)	123.6(9)
C(2')-C(3')-C(3A')	114.4(7)	C(2)-C(3)-C(3A)	110.7(7)
C(2')-C(3')-H(3')	126.0(7)	C(2)-C(3)-H(3)	127.3(7)
C(3A')-C(3')-H(3')	119.6(8)	C(3A)-C(3)-H(3)	122.0(7)
C(3')-C(3A')-C(4')	137.7(7)	C(3)-C(3A)-C(4)	137.0(7)
C(3')-C(3A')-C(8B')	96.2(7)	C(3)-C(3A)-C(8B)	97.9(6)
C(4')-C(3A')-C(8B')	126.1(6)	C(4)-C(3A)-C(8B)	125.0(7)
C(3A')-C(4')-C(5')	120.5(7)	C(3A)-C(4)-C(5)	120.0(7)
C(3A')-C(4')-H(4')	121.4(6)	C(3A)-C(4)-H(4)	118.2(7)
C(5')-C(4')-H(4')	118.1(8)	C(5)-C(4)-H(4)	121.7(8)
C(4')-C(5')-C(5A')	110.2(7)	C(4)-C(5)-C(5A)	113.5(7)
C(4')-C(5')-H(5')	122.0(8)	C(4)-C(5)-H(5)	120.3(8)
C(5A')-C(5')-H(5')	127.7(7)	C(5A)-C(5)-H(5)	126.2(7)
C(5')-C(5A')-C(6')	120.3(7)	C(5)-C(5A)-C(6)	127.6(7)
C(5')-C(5A')-C(8A')	130.7(6)	C(5)-C(5A)-C(8A)	126.1(7)
C(6')-C(5A')-C(8A')	109.0(7)	C(6)-C(5A)-C(8A)	106.3(7)
C(5A')-C(6')-O(7')	97.0(6)	C(5A)-C(6)-O(7)	102.8(6)
C(5A')-C(6')-C(9')	121.9(6)	C(5A)-C(6)-C(9)	102.7(7)
C(5A')-C(6')-H(6')	113.3(8)	C(5A)-C(6)-H(6)	107.7(6)
O(7')-C(6')-C(9')	100.6(7)	O(7)-C(6)-C(9)	124.8(6)
O(7')-C(6')-H(6')	110.8(5)	O(7)-C(6)-H(6)	110.2(8)
C(9')-C(6')-H(6')	111.0(7)	C(9)-C(6)-H(6)	107.2(6)
C(6')-O(7')-C(8')	119.5(6)	C(6)-O(7)-C(8)	114.6(6)
O(7')-C(8')-C(8A')	96.2(7)	O(7)-C(8)-C(8A)	105.1(7)
O(7')-C(8')-O(11')	129.3(7)	O(7)-C(8)-O(11)	123.7(6)
C(8A')-C(8')-O(11')	134.5(7)	C(8A)-C(8)-O(11)	131.1(7)
C(5A')-C(8A')-C(8')	118.2(6)	C(5A)-C(8A)-C(8)	111.0(7)
C(5A')-C(8A')-C(8B')	118.3(6)	C(5A)-C(8A)-C(8B)	120.1(7)
C(8')-C(8A')-C(8B')	123.5(7)	C(8)-C(8A)-C(8B)	128.9(7)
O(1')-C(8B')-C(3A')	119.5(6)	O(1)-C(8B)-C(3A)	116.8(6)
O(1')-C(8B')-C(8A')	126.3(6)	O(1)-C(8B)-C(8A)	128.0(7)
C(3A')-C(8B')-C(8A')	114.2(7)	C(3A)-C(8B)-C(8A)	115.1(7)

C(6')-C(9')-C(10')	118.7(7)	C(6)-C(9)-C(10)	99.4(8)
C(6')-C(9')-H(9'A)	107.0(8)	C(6)-C(9)-H(9A)	111.0(6)
C(6')-C(9')-H(9'B)	107.0(8)	C(6)-C(9)-H(9B)	111.1(7)
C(10')-C(9')-H(9'A)	114.7(9)	C(10)-C(9)-H(9A)	118.4(8)
C(10')-C(9')-H(9'B)	102.0(10)	C(10)-C(9)-H(9B)	108.1(7)
H(9'A)-C(9')-H(9'B)	106.4(6)	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.5(9)
C(9')-C(10')-H(10'A)	106.4(8)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.7(9)
C(9')-C(10')-H(10'B)	114.7(9)	C(9)-C(10)-H(10B)	111.5(10)
C(9')-C(10')-H(10'C)	103.5(12)	C(9)-C(10)-H(10C)	110.1(8)
H(10'A)-C(10')-H(10'B)	106.5(14)	H(10A)-C(10)-H(10B)	112.1(9)
H(10'A)-C(10')-H(10'C)	113.0(10)	H(10A)-C(10)-H(10C)	107.3(11)
H(10'B)-C(10')-H(10'C)	112.7(8)	H(10B)-C(10)-H(10C)	106.0(9)

## 实施例 2

按实施例 1 制得化合物，按化合物晶体与赋形剂重量比 1: 1 的比例加入赋形剂，制粒压片。

## 实施例 3

按实施例 1 制得化合物炭球菌素 (Concentricolide)，按常规胶囊制剂方法制成胶囊。

## 实施例 4

按实施例 1 制得化合物炭球菌素 (Concentricolide)，按化合物晶体与赋形剂重量比 1: 2 的比例加入赋形剂，制粒压片。

## 实施例 5

按实施例 1 制得化合物炭球菌素 (Concentricolide)，按化合物晶体与赋形剂重量比 1: 3 的比例加入赋形剂，制粒压片。

## 实施例 6

片剂: 炭球菌素 (Concentricolide)	100mg
淀粉	100mg
玉米浆 17%	适量
硬脂酸镁	适量

实施例 7

胶囊剂：炭球菌素 (Concentricolide) 100mg  
淀粉 100mg  
硬脂酸镁 适量

制备方法：将炭球菌素 (Concentricolide) 与助剂混合，过筛，在容器中均匀混合，把得到的混合物装入硬明胶胶囊。

实施例 8:

安瓿剂：炭球菌素 (Concentricolide) 50 mg

制备方法：将炭球菌素 (Concentricolide) 溶解于 2 毫升丙二醇中，过滤所得溶液在无菌条件下装入安瓿瓶中。

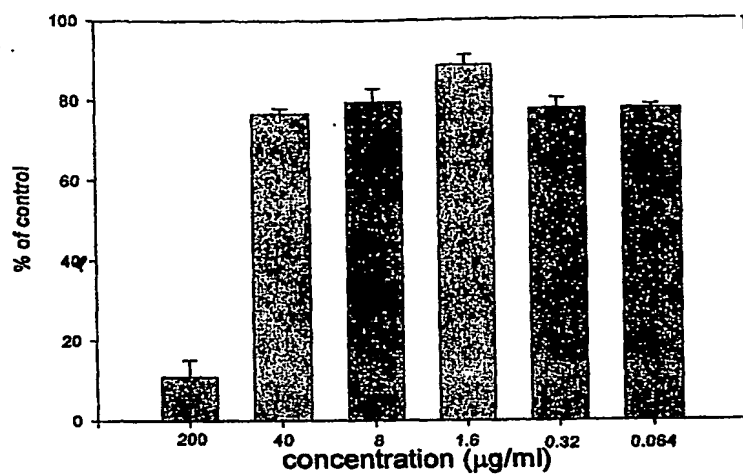


图 1

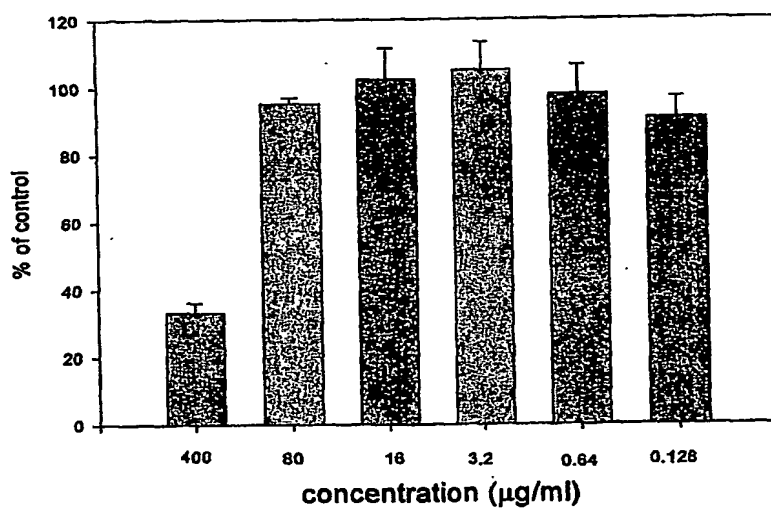


图 2



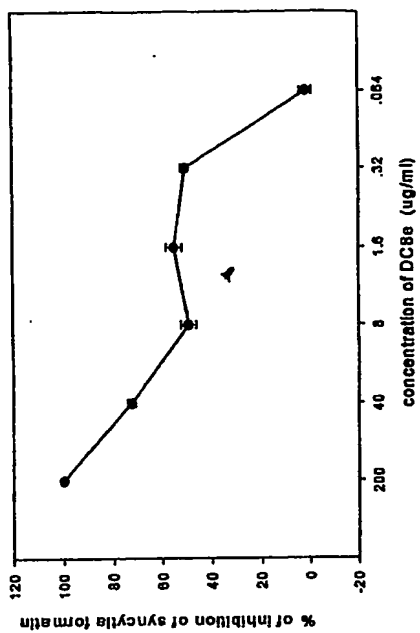


图 5

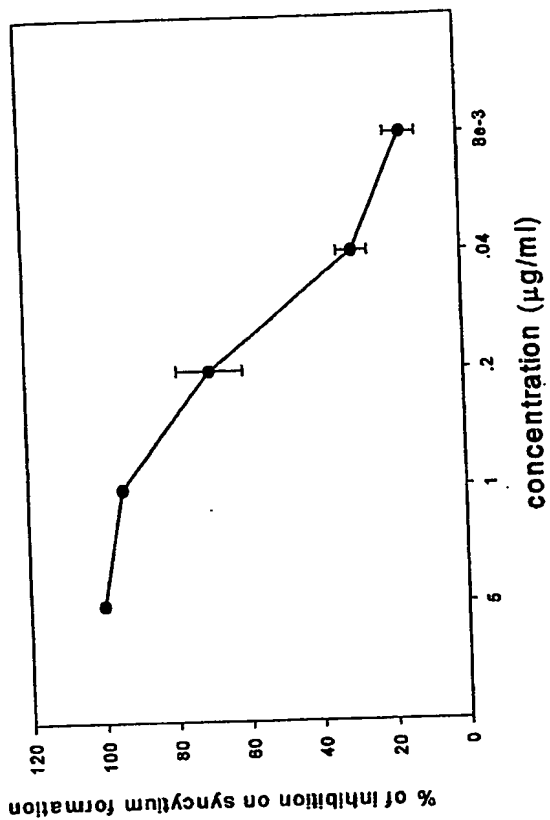


图 6

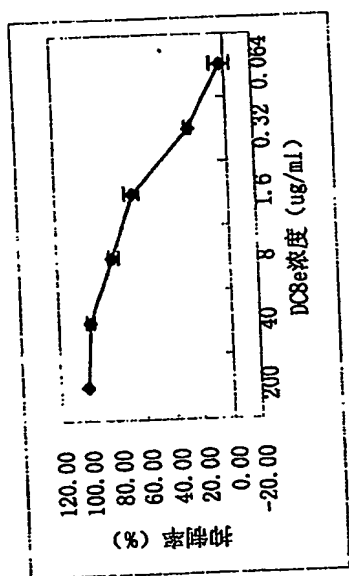


图 3

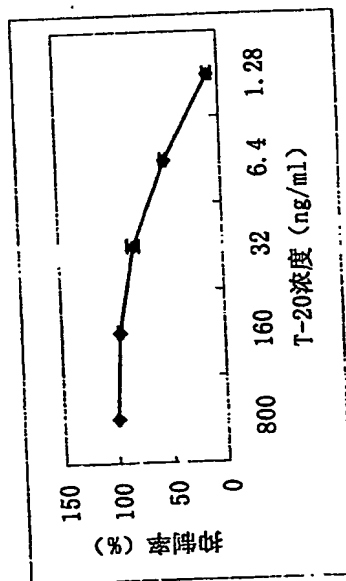


图 4

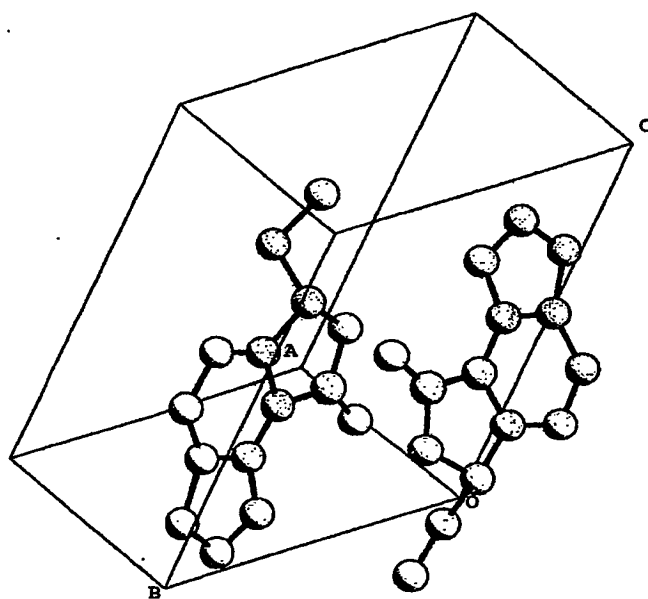
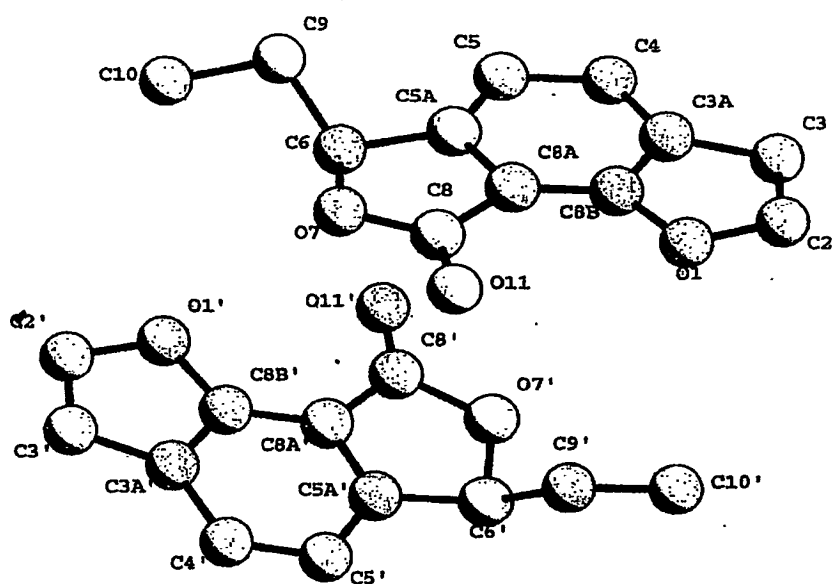


图 7